

vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

Comment le vaccin antivariolique a-t-il éradiqué la maladie?

Les chercheurs recueillent des indications sur la protection offerte par le vaccin antivariolique, étalon-or des vaccins

LES CHERCHEURS SONT ACTUELLEMENT confrontés à l'énigme du type de réponses immunitaires que devrait induire le vaccin anti-VIH pour être efficace. Ils ne sont pas les seuls à se poser des questions. Pour de nombreux vaccins, les réponses immunitaires réellement responsables des défenses, c'est-à-dire des « corrélats immunitaires de protection », échappent aux chercheurs même après plusieurs décennies d'utilisation (voir VAX, novembre et décembre 2006, *Question de fond*, « Comprendre les corrélats de protection », parties I et II).

Une fois que les chercheurs ont trouvé un vaccin efficace, la découverte des motifs de son efficacité suscite peu d'intérêt. Il est pourtant profitable de comprendre de quelle manière un vaccin efficace apporte une protection. « Nous aurions vraiment intérêt à savoir comment les vaccins efficaces fonctionnent », explique Shane Crotty, professeur associé spécialisé dans la découverte des vaccins à La Jolla Institute of Allergy and Immunology.

Par exemple, la variole est souvent mortelle et défigure les personnes atteintes. Un vaccin appelé Dryvax qui protège contre ce virus a conduit à l'éradication de la variole à la fin des années 1970. Aux dires de Shane Crotty, le vaccin antivariolique est l'étalon-or des vaccins car c'est le seul qui ait débouché sur l'éradication de la maladie. Néanmoins, pour différentes raisons, les corrélats immunitaires de protection du vaccin antivariolique demeurent

inconnus. Lorsque la variole a été éradiquée, la plupart des méthodes modernes utilisées par les chercheurs pour évaluer les réponses immunitaires n'existaient pas encore (voir VAX, février 2009, *Comprendre le mode d'évaluation des réponses immunitaires aux vaccins-candidats anti-VIH*). Selon Mark Slifka, professeur associé à l'Oregon Health & Science University, les chercheurs ne savaient pas évaluer les réponses des cellules T. La plupart des données sur le mode de fonctionnement du vaccin antivariolique ont été collectées à partir d'observations. Comme l'infection naturelle ne se produit plus, il serait aujourd'hui impossible de procéder à un essai clinique randomisé d'un vaccin antivariolique pour étudier les corrélats immunitaires de protection.

Cependant, la compréhension du fonctionnement du vaccin antivariolique suscite aujourd'hui un regain d'intérêt. Selon Shane Crotty, ce revirement est en partie dû à la nécessité de développer un nouveau vaccin qui engendre moins d'effets secondaires et soit éventuellement utilisable en cas d'attaque bioterroriste. D'après D. Huw Davies, scientifique de projet du département de médecine de UC-Irvine, Dryvax peut provoquer de graves effets secondaires chez les immunodéprimés et notamment chez les porteurs du VIH. Autre vaccin antivariolique récemment homologué, l'ACAM2000 est plus sûr que Dryvax, mais ses effets secondaires sur les



immunodéprimés restent importants, selon Huw Davies. Les chercheurs s'efforcent donc de mettre au point un autre vaccin antivariolique et cela les a conduits à essayer de découvrir comment Dryvax apporte une protection aussi forte et durable.

Alors que l'identification précise des corrélats immunitaires de protection du vaccin antivariolique ne sera peut-être jamais possible, les chercheurs commencent à collecter des indications sur son mode de protection en étudiant les personnes vaccinées et les gens qui ont survécu à l'infection ainsi que des modèles animaux. Jusqu'à présent, ils ont découvert que l'efficacité du vaccin antivariolique repose surtout sur l'induction d'anticorps

DANS CE NUMÉRO

EN SAVOIR PLUS

- ▶ Comment le vaccin antivariolique a-t-il éradiqué la maladie ?

NOUVELLES DU MONDE

- ▶ L'Initiative kenyane pour le vaccin contre le SIDA fête ses 10 ans

QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre le mode de conception du contenu des vaccins-candidats

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubnoff

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEnery

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

RÉDACTEUR-EN-CHEF DÉLÉGUÉ

Dr Simon Noble

TRADUCTION

Excelera

ABONNEMENT GRATUIT :

Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail ou modifier votre abonnement, cliquez sur le lien approprié dans l'encadré jaune situé en haut à gauche de la page d'accueil, à l'adresse www.iavireport.org. Si vous souhaitez recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de pouvoir les distribuer et/ou les utiliser dans le cadre de vos programmes, vous pouvez le faire par le biais de ces mêmes liens.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavireport.org.

VAX est un bulletin mensuel du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale pour un vaccin contre le VIH (International AIDS Vaccine Initiative – IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en espagnol et en portugais en format PDF (www.iavireport.org) ou sous forme de bulletin électronique.

Fondée en 1996, IAVI est une organisation mondiale à but non lucratif présente dans 24 pays à travers le monde qui a pour mission d'accélérer la recherche d'un vaccin préventif anti-VIH/SIDA. IAVI et son réseau de partenaires mènent des recherches et développent des vaccins-candidats. IAVI œuvre également pour que le vaccin anti-VIH soit une priorité mondiale et pour garantir un accès universel au vaccin.

Pour plus d'information, veuillez consulter le site www.iavi.org.

VAX est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur du label certifié FSC.

Copyright 2009



neutralisants contre le virus. Ces molécules gamma peuvent se lier au virus, le désactiver ou le neutraliser avant qu'il n'ait l'occasion d'infecter ses cellules cibles (voir VAX, février 2007, *Question de fond*, « Comprendre les anticorps neutralisants »). Les réponses des anticorps sont les éléments essentiels de la protection fournie par la plupart des vaccins actuellement en usage, voire par tous. Les chercheurs ont remarqué que les réponses des anticorps induites par le premier vaccin antivariolique sont étonnamment variables et

multiples. Ils essaient maintenant d'identifier certains marqueurs dans les anticorps qui, du moins l'espèrent-ils, les aideront à prévoir si un vaccin alternatif plus sûr sera tout aussi protecteur.

Les leçons tirées du vaccin antivariolique ne s'appliquent probablement pas directement au développement du vaccin anti-VIH, mais l'analyse de ses défenses pérennes illustre le rôle critique joué par les anticorps dans la protection vaccinale.

Quête de corrélats

« On a longtemps pensé que le vaccin antivariolique était vraiment efficace en raison des anticorps neutralisants, mais on ne l'a réellement démontré que récemment », dit Shane Crotty, en évoquant une étude effectuée en 2005 qui, à l'occasion d'expériences sur des animaux, a apporté la preuve qu'il fallait induire des anticorps pour assurer une protection vaccinale contre la variole. « Cette expérience l'a établi fermement », dit-il.

Dans cette étude, les chercheurs ont administré aux singes le vaccin antivariolique utilisé chez l'homme et ils ont inhibé ou leurs anticorps ou leurs réponses cellulaires immunitaires pour déterminer lesquels étaient nécessaires à la protection contre le virus de la variole simienne. Ils ont ainsi découvert que l'inhibition des anticorps annulait l'effet protecteur du vaccin.

Selon Mark Slifka, bien que les réponses immunitaires des cellules T jouent un rôle dans la protection contre la variole, les anticorps peuvent quasiment suffire à défendre l'organisme contre ce virus. Mark Slifka étudie à présent les anticorps et les réponses immunitaires cellulaires d'une cohorte de personnes qui ont survécu à la variole et de sujets vaccinés contre la maladie pour voir si le vaccin induit une réponse immunitaire cellulaire similaire à celle provoquée par l'infection naturelle.

Huw Davies et Shane Crotty ont constaté que les réponses des anticorps étaient étonnamment variables parmi les vaccinés. Elles paraissent aussi multiples et suggèrent ainsi qu'il ne suffit pas d'un seul mécanisme ou d'un seul anticorps magique pour assurer une protection contre la variole. Tant que les anticorps induits par le vaccin recouvrent la surface du virus, semble-t-il, ils sont en mesure de le neutraliser et donc d'apporter une protection contre l'infection. D'après Shane Crotty, ils agissent « comme un filet jeté sur le virus ».

Prévoir quelle protection induire

Les chercheurs procèdent aussi à des expériences sur les animaux pour identifier des marqueurs dans les anticorps qui permettront éventuellement de prévoir quelle protection induire avec les nouveaux vaccins-candidats contre la variole. Ces marqueurs serviront à évaluer les échantillons de l'essai clinique de phase I d'un nouveau vaccin antivariolique à vecteur à la vaccine d'Ankara modifiée (MVA) pour voir s'il est aussi protecteur que Dryvax et constitue donc une alternative plus sûre au vaccin existant. Les chercheurs du vaccin anti-VIH étudient également des vaccins-candidats à vecteur MVA.

Selon Shane Crotty, maintenant que la réaction immunitaire au vaccin antivariolique a été clairement décrite, le prochain mystère à percer sera d'établir comment ce dernier induit une protection aussi durable. « Pourquoi suffit-il d'une seule immunisation pour obtenir cette fantastique réaction protectrice des anticorps pour toute la vie ? », demande-t-il.

Enseignements potentiels pour le vaccin anti-VIH

Il y a de nombreuses différences entre le virus de la variole et le VIH et notamment leur taille. Le VIH ne possède qu'une seule protéine de surface à laquelle de multiples anticorps pourraient se lier et il est composé de neuf gènes. En comparaison, le virus variolique est très grand et possède d'innombrables protéines de surface et environ 200 gènes et douzaines de protéines de surface. Cependant, le VIH est un agent pathogène beaucoup plus complexe à combattre en raison de sa capacité presque sans égal à muter pour éviter les réponses immunitaires élaborées contre lui.

Compte tenu de ces différences, la compréhension du fonctionnement du vaccin antivariolique n'est peut-être pas le meilleur exemple à suivre pour développer un vaccin anti-VIH. « Nous avons appliqué les règles de la vaccinologie conventionnelle au VIH depuis son apparition en 1983, mais elles ont en grande partie échoué », explique Huw Davies. Bien que les anticorps contre la variole et le VIH revêtent probablement la même importance à l'égard de la protection, il faut développer un vaccin très différent pour contrer l'évolution rapide du VIH, ajoute-t-il.

On peut néanmoins glaner quelques leçons générales. S'il y a un enseignement à tirer de la compréhension du vaccin antivariolique, « c'est que les anticorps neutralisants sont absolument essentiels à la protection », dit Shane Crotty, autre information, qui suggère qu'il faut probablement avoir la capacité d'élaborer des anticorps neutralisants.

Pourquoi suffit-il d'une seule immunisation pour obtenir cette fantastique réaction protectrice des anticorps pour toute la vie ?

– Shane Crotty

Les vaccins-candidats anti-VIH testés dans les essais cliniques jusqu'à présent n'ont pas réussi à induire des anticorps neutralisants à large spectre contre le VIH. Pour développer des vaccins plus susceptibles d'induire des anticorps, les chercheurs axent aujourd'hui leurs efforts sur la recherche d'anticorps neutralisants à large spectre chez les séropositifs et sur

l'étude de ceux qui ont déjà été identifiés. Le grand défi consiste maintenant à découvrir comment concevoir les immunogènes—les fragments non infectieux du VIH à intégrer dans les vaccins-candidats—pour qu'ils puissent induire la production de ces anticorps (voir *Question de fond* de ce numéro). —*Andreas von Bubnoff* ■

Nouveau site www.iavireport.org

La nouvelle version, améliorée, du site Internet de *IAVI Report* sera opérationnelle en avril. Enrichie de nombreuses fonctionnalités complémentaires, absentes de la version papier, elle constitue un support d'information incontournable.

NOUVELLES DU MONDE

L'Initiative kenyanne pour le vaccin contre le SIDA fête ses 10 ans

IL Y A DIX ANS, l'Initiative kenyanne pour le vaccin contre le SIDA (KAVI) s'est engagée dans la recherche du vaccin anti-VIH. Toutefois, les racines de cette organisation, qui a son siège à l'Université de Nairobi et a été créée par des chercheurs locaux à l'aide de fonds octroyés par IAVI et par le Human Immunology Unit du Medical Research Council de l'Université d'Oxford, sont beaucoup plus anciennes. Au début des années 1980, plusieurs chercheurs kenyans—en partenariat avec des confrères de l'Université du Manitoba—ont remarqué que quelques prostituées restaient séro-négatives au cours du temps malgré leur exposition répétée au VIH (voir *VAX*, septembre 2008, *En savoir plus*, « Défenses personnelles contre le VIH »). Trois chercheurs kenyans impliqués dans cette recherche ont contribué à la création de KAVI en 1999 : le professeur Omu Anzala, directeur du programme KAVI, le professeur Walter Jaoko, directeur adjoint du programme KAVI, et le regretté Job Bwayo, cofondateur de KAVI, qui a été tragiquement assassiné en 2007. « Jusqu'à la création de KAVI, on n'avait jamais fait de recherche sur le vaccin dans ce pays », explique Omu Anzala. « KAVI a vraiment éveillé les consciences en faisant comprendre aux gens que les vaccins ne tombaient tout simplement pas du ciel ».

Selon Omu Anzala, lors de la création de KAVI, certains sceptiques pensaient qu'une institution semblable au Kenya serait incapable d'atteindre « les normes et le niveau » requis pour mener des essais cliniques. Or KAVI a non seulement respecté ses normes mais a rehaussé la barre d'un cran, aussi bien au plan scientifique qu'éthique.

KAVI a été un partenaire actif dans la recherche et le développement du vaccin et a effectué quatre essais de phase I et un essai de phase IIa d'un vaccin-candidat ADN à vecteur MVA de VIH de clade A administré par une primo-immunisation suivie d'un rappel au Kenyatta National Hospital (KNH) de Nairobi. KAVI participe également au projet intitulé Protocole G sous le patronage de IAVI. Ce projet vise la découverte d'anticorps neutralisants à large spectre—molécules gamma susceptibles de s'accrocher au VIH et de le neutraliser—chez des porteurs du VIH.

Pour fêter son 10e anniversaire, KAVI accueille le 26 mars le forum scientifique « Nouveaux vaccins : une priorité de santé publique ». Le forum mettra l'accent sur les actions en faveur du développement de vaccins contre le VIH/SIDA, la tuberculose, le paludisme et le papillomavirus. Les principaux invités seront Seth Berkley, président de IAVI; Andrew McMichael, directeur du Weatherall Institute of Molecular Medicine d'Oxford ; et Adrian Hill, investigateur du Jenner Institute d'Oxford. KAVI manifesterait aussi sa reconnaissance aux parties prenantes de la communauté lors de la Journée mondiale du SIDA qui a lieu le 18 mai de chaque année.

Même si l'objectif principal de KAVI est de tester des vaccins-candidats anti-VIH, Omu Anzala dit que l'organisation a aussi la capacité de tester des vaccins préventifs contre le paludisme et la tuberculose. Il espère donc que KAVI élargira ses compétences en intégrant la recherche fondamentale. Des pourparlers sont en cours pour mettre en place un programme de mentorat afin d'inciter les jeunes investisseurs à venir travailler chez KAVI. « Le virus est là et les malades aussi », dit Omu Anzala. « Nous devrions être en mesure de nous lancer dans la recherche fondamentale ». —*By Regina McEnergy* ■



▲ Créée il y a 10 ans, l'Initiative kenyanne pour un vaccin contre le SIDA (KAVI) a joué un rôle important dans les essais cliniques des vaccins-candidats anti-VIH. Ci-dessus, le regretté professeur Job Bwayo, cofondateur de KAVI, s'adresse au public lors d'une journée d'éveil au vaccin anti-VIH.

Comprendre le mode de conception du contenu des vaccins-candidats

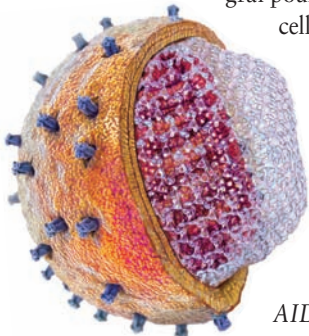
Quelles stratégies sont actuellement à l'étude pour améliorer la conception du contenu des vaccins-candidats ?

LA PLUPART DES VACCINS renferment des particules virales intentionnellement affaiblies ou atténuées de l'agent pathogène contre lequel ils sont dirigés. Le vaccin contre la grippe en est un exemple. Il contient le virus vivant de la grippe, mais est incapable d'engendrer le moindre mal car certains gènes sont désactivés. Même s'il ne rend pas les gens malades, le virus atténué de la grippe incite vraiment le système immunitaire à élaborer des réactions immunitaires contre lui. Certaines de ces réponses immunitaires sont conservées par des cellules de mémoire. Si le système immunitaire reconnaît le même virus de la grippe à l'avenir, ces cellules de mémoire « se souviennent » de lui et peuvent agir rapidement pour le détruire avant que l'infection ne s'instaure.

Certains vaccins utilisent les particules mortes ou désactivées de l'agent pathogène contre lequel ils sont destinés à lutter afin d'entraîner le système immunitaire. Par exemple, le vaccin contre l'hépatite A renferme le virus complet mais mort. Malheureusement, la nature du VIH et sa capacité à muter rapidement rendent l'utilisation du virus vivant atténué ou du virus mort irréalisable et potentiellement dangereuse. Les chercheurs craignent en effet que le virus vivant atténué ne puisse muter et récupérer sa capacité à provoquer la maladie. L'usage d'un virus mort est également impossible car il est difficile de prouver que ce dernier est complètement inactif. Cela a conduit les chercheurs à s'enquérir de stratégies de développement meilleures et plus sûres du vaccin anti-VIH.

L'une de ces méthodes en cours d'investigation consiste à n'utiliser que des fragments du matériel génétique du VIH au lieu du virus intégral pour essayer d'inciter les

cellules T et les anticorps (lymphocytes B) à élaborer des réponses immunitaires contre lui (voir VAX, juillet 2008, Numéro spécial, *Understanding the Immune System and AIDS Vaccine Strategies*).



En n'intégrant qu'une petite partie du matériel génétique du VIH, les chercheurs sont certains que le vaccin-candidat ne pourra pas entraîner d'infection. Les fragments du VIH inclus dans les vaccins-candidats sont appelés « antigènes ». Ces antigènes sont transmis à l'organisme par différentes voies et notamment à l'aide d'un vecteur viral autre que le VIH qui est intentionnellement atténué de manière à ne pas exercer d'effet pathogène (voir VAX, septembre 2004, *Question de fond*, « Comprendre les vecteurs viraux »). Le but est de permettre au système immunitaire de reconnaître l'antigène du VIH comme il le fait pour les autres intrus et d'élaborer ainsi des réponses immunitaires contre lui. Les antigènes capables d'induire des réponses immunitaires sont appelés « immunogènes ».

La grande question est de savoir quels antigènes du VIH vont induire de puissantes réponses immunitaires et notamment des cellules de mémoire T et B pérennes qui joueront à l'avenir un rôle essentiel dans la défense contre le virus. Les chercheurs recourent à diverses méthodes pour essayer de concevoir ces immunogènes.

Indications fournies par les porteurs du VIH

L'analyse des séropositifs capables de contrôler le virus sans l'aide d'un traitement antirétroviral ou « non-progresseurs à long terme » est l'une des méthodes employées. Chez ces sujets, les réponses immunitaires cellulaires vont généralement de pair avec la maîtrise du VIH. Ces réponses immunitaires cellulaires ciblent des régions spécifiques du VIH appelées « épitopes » ou « déterminant antigénique ». En étudiant contre quel épitope les lymphocytes T des non-progresseurs à long terme sont dirigés, les chercheurs espèrent être en mesure d'identifier les fragments du VIH susceptibles de constituer les meilleurs antigènes à intégrer dans un vaccin-candidat à même d'induire d'emblée des réponses des lymphocytes T.

Mosaïque antigénique

Les chercheurs tentent aussi de concevoir des antigènes du VIH capables d'englober l'accablante

diversité du virus. En raison de la capacité du VIH à muter extrêmement rapidement, les différents virus circulant au sein d'une même population et même chez un seul individu présentent d'incroyables variations. Le laboratoire national de Los Alamos aux États-Unis possède une volumineuse base de données qui répertorie toutes les caractéristiques génétiques ou « séquences » de la plupart des types de VIH actuellement en circulation. À partir de cette base de données, les chercheurs peuvent identifier les régions du VIH qui réapparaissent systématiquement dans les différents virus. Ils combinent ensuite ces régions qui ont été conservées dans un seul antigène qui est alors appelé « mosaïque antigénique ». Les vaccins-candidats à mosaïque antigénique n'ont jusqu'ici été testés que dans des études sur les animaux.

Antigènes destinés à induire des anticorps

Les chercheurs emploient aussi une autre stratégie pour concevoir des antigènes capables d'induire des anticorps neutralisants contre le VIH (voir VAX, février 2007, *Question de fond*, « Comprendre les anticorps neutralisants »). Les anticorps en mesure de neutraliser efficacement différentes formes de VIH sont appelés « anticorps neutralisants à large spectre ». Seule une petite quantité d'anticorps neutralisants à large spectre a été jusqu'à présent identifiée.

Les chercheurs utilisent également les rayons X pour étudier précisément à quel site du VIH ces anticorps neutralisants à large spectre se lient. Un fragment de VIH de ce site de liaison pourrait servir d'antigène une fois intégré dans le vaccin-candidat et, avec un peu de chance, induire des anticorps neutralisants à large spectre.

Ignorer quels antigènes du VIH sont susceptibles d'induire les réponses immunitaires nécessaires est un obstacle majeur au développement d'un vaccin efficace contre le VIH. Tout en cherchant activement des moyens de mieux concevoir les antigènes à intégrer dans les vaccins-candidats, les chercheurs explorent aussi divers vecteurs viraux et techniques pour transmettre les immunogènes VIH à l'organisme. — Regina McEnery ■